

## Agradecimientos

A Alberto Amador Iscla, Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanidad.

## Bibliografía

- Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2010;28:583-9.
- Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del VIH/sida en España. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de sida. Actualización 30 de junio de 2012 [consultado Nov 2012]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/sistemas-de-informacion-poblacionales-sobre-vih.shtml>
- Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS.* 2012;26:893-6.
- Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Diagnóstico tardío de la infección por VIH: Situación en España. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; 2011 [consultado 4 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/informes-específicos-vih-sida.shtml>
5. Grupo EPI-VIH. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en clientes de una red de centros específicos, 2003-2010. Secretaría Plan Nacional Sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología; 2012 [consultado 4 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/sistemas-de-informacion-sobre-prevalencia-de-VIH.shtml>
6. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Sistema de Información de Nuevas Infecciones por VIH y Casos de Sida. Datos a 31 de marzo de 2012. Hoja informativa trimestral número 4. Mayo 2012.

Ignacio Alastraúe Loscos <sup>a,\*</sup>, Asunción Díaz Franco <sup>b</sup>, Concepción Santos Rubio <sup>a</sup> y Amparo Juan Corrons <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Información y Prevención del Sida de Valencia, Centro de Salud Pública de Valencia, Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanidad, Valencia, España

<sup>b</sup> Área de Vigilancia del VIH y Conductas de Riesgo, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alastrue.ign@gva.es](mailto:alastrue.ign@gva.es) (I. Alastraúe Loscos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.04.004>

## Síndrome serotoninérgico por linezolid y metoclopramida



### Serotonergic syndrome due to linezolid and metoclopramide

El síndrome serotoninérgico asociado a linezolid se describió por primera vez en el año 2001 en un paciente tratado con este fármaco y sertralina<sup>1</sup>. Habitualmente ocurre en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de la serotonina y se relaciona con la inhibición de la monoaminooxidasa que causa el linezolid y limita el catabolismo de la serotonina. También se ha descrito en combinación con antidepressivos tricíclicos, benzodiacepinas y opiáceos<sup>2</sup>. Se caracteriza por la tríada: 1) alteraciones mentales, confusión y delirio; 2) inestabilidad autonómica con sudoración, taquicardia, taquipnea, hipertermia y diarrea, y 3) excitabilidad neuromuscular con hiperreflexia, *clonus* y temblor<sup>3,4</sup>. En revisiones recientes se han descrito un total de 32 casos<sup>5</sup>. Comunicamos un caso desencadenado por la asociación de linezolid con metoclopramida, que solo se ha referido en una ocasión<sup>6</sup>. Es necesario conocer bien el cuadro clínico de este posible efecto secundario, ya que, como ocurrió en nuestro caso, el diagnóstico puede ser difícil.

Se trata de una enferma de 77 años, hipertensa, diagnosticada de endocarditis bacteriana por *Staphylococcus aureus*. En la tercera semana de tratamiento con daptomicina iv, debido al deterioro progresivo de la función renal (aumento de la creatinina sérica de 0,8 a 1,8 mg/dl) y a vómitos incoercibles, que no remitían con metoclopramida oral 10 mg/8 h, se cambió la daptomicina por linezolid iv, 600 mg/12 h. Dos días después cesan los vómitos pero la familia refiere encontrarla rara. Al día siguiente durante la visita, la enferma tiene dificultad para hablar, lenguaje escaso con respuestas reiterativas y con expresión de intensa angustia que remite con 1 mg de lorazepam. También presenta un ligero aumento de la temperatura, 37,6 °C, taquicardia a 110/m, PA 170/90 mmHg, escasos crepitantes en la base derecha, temblor continuo de manos y reflejos rotulianos, bicipitales y estilariales exaltados, pero sin *clonus* ni aumento del área reflexógena. Se realiza un TC craneal que no muestra cambios y un análisis general que es irrelevante salvo por una moderada leucocitosis y una mejoría de la función renal con creatinina de 1,3 mg/dl. Se interpreta inicialmente como un síndrome

confusional agudo por una neumonía nosocomial y se añade al tratamiento meropenem. Durante los 2 días siguientes persiste el aumento de la temperatura hasta 38,6 °C, la dificultad para hablar, el lenguaje escaso y reiterativo, el temblor y la hiperreflexia. Ante la persistencia del cuadro sin fluctuación, la no respuesta al tratamiento antibiótico y sospechando un síndrome serotoninérgico, se suspendieron primero la metoclopramida y al día siguiente el linezolid, ambos, 5 días después de haber iniciado su administración. Al día siguiente de suspender el linezolid, la enferma podía expresarse con normalidad y habían desaparecido la fiebre, el temblor y la hiperreflexia.

Algunas peculiaridades del presente caso son: la ausencia de fluctuación de la conciencia y de incapacidad para la atención, que son características del síndrome confusional agudo. El trastorno del habla era similar a una afasia motora y producía intensa angustia. Otras manifestaciones como el temblor, la hiperreflexia y la taquicardia son propias del síndrome serotoninérgico. Aunque faltaron algunos datos característicos como *clonus*, sudoración, diarreas y midriasis, el caso cumple los criterios diagnósticos de Hunter, temblor e hiperreflexia, y de Sternbach, confusión y fiebre junto a los 2 anteriores, así como el algoritmo de Boyer<sup>3,7</sup>. Además, lo ajustado al tiempo de inicio y finalización del linezolid, que coincide con el tiempo referido por otros, ofrece aún mayor seguridad al diagnóstico<sup>5</sup>. La afectación de la función renal, aunque moderada, pudo condicionar un aumento de las concentraciones del linezolid y metoclopramida, que junto a un menor volumen de distribución, por ser mujer, pudieron contribuir a la aparición del síndrome serotoninérgico. Además, la dosis administrada de metoclopramida se encontraba en el límite superior de lo recomendado. La interacción entre la metoclopramida, un agonista de los receptores 5-HT4 de la serotonina, junto con la inhibición de la monoaminooxidasa por el linezolid fueron los responsables del síndrome serotoninérgico.

Cuando el síndrome ocurre en pacientes de edad, pluripatológicos y polimedicados, el diagnóstico va a ser difícil. Probablemente la fiebre y la confusión se atribuirán, como ocurrió inicialmente en nuestro caso, a un proceso infeccioso agudo. Será necesario conocer bien este síndrome y su posible relación con el linezolid, para poder identificarlo y suspender el fármaco. También, para prevenirlo, evitando en lo posible la combinación de linezolid con otros fármacos con efectos serotoninérgicos como la metoclopramida.

## Bibliografía

1. Lavery S, Ravi H, McDaniel WW, Pushkin YR. Linezolid and serotonin syndrome. *Psychosomatics*. 2001;42:432-4.
2. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: A review of postmarketing data. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1578-83.
3. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.
4. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: A retrospective survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43:180-7.
5. Woytowich MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother*. 2013;47:388-97.
6. Colomar Ferrá A, Ventayol Bosch P, Raurich JM. Serotonin syndrome due to interaction between linezolid, tryptophan, and metoclopramide. *Med Intensiva*. 2009;33:360-1.
7. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705-13.

## Infecciones invasivas de tejidos blandos por *Streptococcus pyogenes* adquiridas en la comunidad



### Community-acquired invasive soft tissue infections due to *Streptococcus pyogenes*

Sr. Editor:

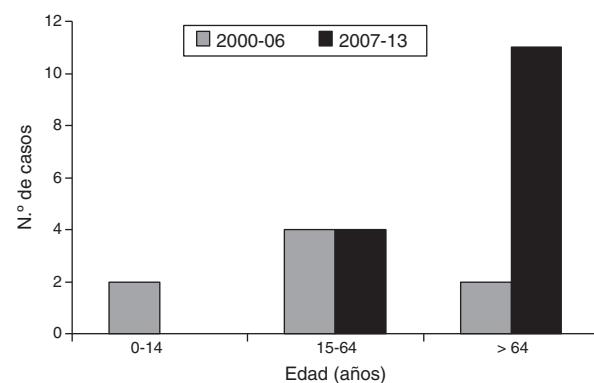
*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) es una causa de infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) adquiridas en la comunidad. Las IPTB por *S. pyogenes* tienen una presentación clínica variable y, en ocasiones, provocan una infección invasiva con elevada mortalidad<sup>1,2</sup>. Recientemente se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* en algunos países europeos<sup>3</sup>. Los objetivos de este trabajo son: a) conocer la incidencia de las IPTB invasivas por *S. pyogenes* adquiridas en la comunidad, y b) conocer la susceptibilidad a antibióticos de las cepas causantes de estas infecciones.

Se consultó la base de datos del Laboratorio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete en busca de pacientes que entre los años 2000 y 2013 tuvieran algún aislamiento de *S. pyogenes* en cultivos de muestras de piel o tejidos blandos. Se revisaron las historias clínicas y se excluyeron las artritis, las infecciones orofaríngeas o cervicales, las infecciones de herida quirúrgica y las que se presentaran > 48 h tras la hospitalización. Se definió el caso de IPTB invasiva cuando un paciente cumplía los criterios anteriores, y además tenía bacteriemia por *S. pyogenes* o un diagnóstico de fascitis necrosante o síndrome del shock tóxico estreptocócico. Se excluyeron a los pacientes que residían fuera del área de referencia del laboratorio y a los que vivían en una residencia de ancianos. Se recogió la susceptibilidad a antibióticos de las cepas, estudiada mediante difusión en agar o microdilución en caldo siguiendo las recomendaciones del CLSI<sup>4</sup>.

Cumplieron los criterios de inclusión en el estudio 23 pacientes, 13 varones y 10 mujeres. La mediana de edad fue de 65 años (rango intercuartílico: 48-80 años). Hubo 21 adultos y 2 niños (ambos de 2 años de edad). En el periodo 2000-2013, la incidencia de la IPTB invasiva por *S. pyogenes* adquirida en la comunidad fue de 0,44 casos (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,29-0,65) por 10<sup>5</sup> habitantes/año (hab/año). Por grandes grupos de edad, la incidencia (casos por 10<sup>5</sup> hab/año) fue de 1,41 (IC 95%: 0,78-2,34) en mayores de 64 años, 0,23 (IC 95%: 0,11-0,44) en personas de 15-64 años, y 0,25 (IC 95%: 0,04-0,82) en menores de 15 años. La incidencia de la enfermedad (casos por 10<sup>5</sup> hab/año) fue de 0,33 (IC 95%: 0,16-0,64) en 2000-2006, y de 0,53 (IC 95%: 0,31-0,86) en 2007-2013. La edad de los pacientes aumentó durante el periodo de estudio (edad mediana de 44

años en 2000-2006 frente a 73 en 2007-2013;  $p=0,045$ , Mann-Whitney; **fig. 1**). La incidencia de la enfermedad (casos por 10<sup>5</sup> hab/año) en mayores de 64 años de edad fue de 0,48 (IC 95%: 0,08-1,57) en 2000-2006, y de 2,18 (IC 95%: 1,14-3,78) en 2007-2013. La probable puerta de entrada de la infección fue una úlcera crónica en 6 casos (6 mujeres), un traumatismo en 6 casos (5 varones y una mujer), una inyección de droga por vía parenteral en 2 casos, y las lesiones de la varicela en los 2 niños. Hubo 14 casos de celulitis con bacteriemia y 9 casos de fascitis necrosante. Dos pacientes fallecieron. Todas las cepas de *S. pyogenes* fueron sensibles a penicilina, cefotaxima y vancomicina. Once (48%) de las 23 cepas fueron resistentes a eritromicina, de las cuales 10 fueron también resistentes a clindamicina (fenotipo MLS<sub>B</sub>) y una fue sensible (fenotipo M).

En nuestro estudio, la incidencia de las IPTB invasivas por *S. pyogenes* de adquisición comunitaria fue mayor en personas de edad avanzada (más de 64 años), y aumentó durante el periodo de estudio en este grupo de población. De mantenerse esta tendencia, podría tener importantes consecuencias en la epidemiología de esta enfermedad, dado el previsible aumento de la población de edad avanzada. Los casos en niños fueron potencialmente prevenibles mediante la vacunación frente a la varicela. La frecuencia de resistencia a eritromicina fue muy elevada, y mayor que la observada en estudios españoles anteriores sobre cepas invasivas<sup>5,6</sup> o de origen diverso<sup>7-10</sup>. Esta resistencia fue predominantemente de fenotipo MLS<sub>B</sub>. Otros estudios españoles han mostrado una tendencia al incremento de la frecuencia del fenotipo MLS<sub>B</sub> en cepas resistentes a macrólidos<sup>7,8</sup>, y una mayor frecuencia de ese fenotipo en cepas invasivas<sup>10</sup>. Dada la elevada resistencia a macrólidos y clindamicina, en nuestro medio no es recomendable la



**Figura 1.** Distribución por edad de los casos de IPTB invasiva por *S. pyogenes* adquirida en la comunidad en los periodos 2000-2006 y 2007-2013.

Yemerisse Mauli Lalondriz Bueno, María-Blanca Monereo Muñoz, Carlos-Jorge Ripper y Francisco Santolaria\*

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fsantola@gmail.com](mailto:fsantola@gmail.com) (F. Santolaria).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.03.013>